

# Solunum Sıkıntısı Bulunan 1.250 Gram Üzeri Preterm Bebeklerde Profilaktik Kafein Kullanımının Yararları

## *Benefits of Prophylactic Caffeine Use in Preterm Infants with a Birthweight Over 1250 g and Respiratory Distress*

Ezgi Yangın Ergon<sup>®</sup>, Rüya Çolak<sup>®</sup>, Meltem Kıvılcım<sup>®</sup>, Meral Yıldız<sup>®</sup>, Senem Alkan Özdemir<sup>®</sup>  
Ferit Kulalı<sup>®</sup>, Şebnem Çalkavur<sup>®</sup>

Cite as: Yangın Ergon E, Çolak R, Kıvılcım M, ve ark. Solunum sıkıntısı bulunan 1250 gram üzeri preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının yararları. Forbes J Med. 2020;1(3):68-74.

### Öz

**Amaç:** Profilaktik kafein tedavisi, prematüre bebeklerde apne sıklığını azaltır. Ayrıca <1250 g doğan bebeklerde ek solunum desteği gereksinimini ve aralıklı hipoksi sıklığını azalttığı iyi bilinmektedir. Çalışmanın amacı; >1250 g ve solunum sıkıntısı bulunan preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının neonatal ve uzun dönem sonuçlara etkilerinin belirlenmesidir.

**Yöntem:** Prospektif randomize kontrollü olarak gerçekleştirilen çalışmaya, 32-34 GH'da, 1.250-2.000 g aralığında doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle entübe olan veya en az 48 saat nazal ventilasyon gereksinimi olan bebekler dahil edildi. Bir gruba solunum desteğinin yanı sıra doğumdan itibaren Kafein sitrat 20 mg/kg yükleme, 5 mg/kg idame uygulanırken, diğer gruba yalnızca solunum desteği verildi. Uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçları Bayley-II ile kaydedildi.

**Bulgular:** Altmış sekiz bebek çalışmaya alındı [Kafein(+): 34, kontrol: 34]. Gruplar, gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, antenatal steroid yüküleri ve solunum durumları açısından benzerdi. Kafein alan grupta, kontrol grubuna göre, ilk 72 saatte entübasyon gereksiniminin azalması, mekanik ve nazal ventilasyon süresinin kısalması istatistiksel açıdan anlamlıydı (sırasıyla p=0,03, p=0,00, p=0,02). Oksijen tedavisi süreleri ve apne sıklıkları açısından, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hemodinamik açıdan anlamlı PDA, NEK, IVK, lazer gerektiren ROP ve BPD açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçlar açısından çalışma devam etmekteyken, kafein alan gruptan 15, kontrol grubundan 18 bebeğe 12-18 ayda Bayley-II gelişim testi uygulandı, sonuçlar iki grupta da benzer bulundu (p>0,05).

**Sonuç:** Solunum sıkıntısı bulunan daha büyük preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, ilk 72 saatte entübasyon gereksinim oranlarını azaltması, ventilasyon sürelerini kısaltması gibi neonatal dönemde olumlu etkileri var olup, anlamlı yan etki gözlenmemiştir. Bu nedenle 1250 g üzeri preterm bebeklerde de, solunum sıkıntısı bulguları varsa doğumu takiben profilaktik kafein başlanması düşünülebilir. Bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kafein, prematürite, ventilasyon, entübasyon, respiratuvar distres sendromu

### ABSTRACT

**Objective:** Prophylactic caffeine therapy, reduces the frequency of apnea in premature babies. Moreover, its effect has been well established in reducing the intermittent hypoxemia, and the need for additional ventilator support of infants with a birthweight of <1.250 g. The aim of this study is to determine the effects of prophylactic caffeine use on neonatal outcomes in preterm babies with a birthweight of >1.250 g and respiratory distress.

**Method:** Sixty-eight infants with birthweight of 1.250 to 2.000 g with respiratory distress and born at 32-34 GA and intubated with the indication of respiratory distress who also needed nasal ventilation for at least 48 hours were included in this prospective randomized controlled study, starting from birth one group received prophylactic caffeine citrate at loading dose of 20 mg/kg, and maintenance dose of 5 mg/kg in addition to respiratory support, long term neurological and developmental outcomes were recorded with Bayley-II.

**Results:** There was no difference in weight or gestational age at birth between the groups. Also, the groups were similar in respiratory states. The caffeine group, was associated with a significant reduction in intubation requirement within the first 72 hr and shorter duration of mechanical and nasal ventilation, while there was no difference between the groups in total duration of oxygen therapy, and frequency of apneic episodes (respectively p=0,03, p=0,00, p=0,02, p>0,05). Any differences were not detected in terms of prematurity morbidities (p>0,05). Any significant intergroup differences were not detected as for PDA, NEC, IVC, laser-requiring ROP, and BPD (p>0,05). While the study was continuing regarding long-term neurodevelopmental outcomes Bayley neurodevelopmental tests were applied to 15 infants in the caffeine and 18 infants in the caffeine group at 12, and 18, months, and test results were csimilar in both groups (p>0,05).

**Conclusion:** The prophylactic use of caffeine in older preterm babies with respiratory distress, have short term benefits as lesser requirement for ntubation within the first 72 hours and decreased duration of ventilatory support without any adverse side effects. Therefore if symptoms of respiratory distress are seen in preterm babies with a birthweight of >1.250 g, then initiation of prophylactic treatment may be considered. Larger scale randomized kontrollü studies are needed regarding this issue.

**Keywords:** Caffeine, prematurity, ventilation, intubation, respiratory distress syndrome

Received/Geliş: 20.11.2020

Accepted/Kabul: 04.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Ezgi Yangın Ergon

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk

Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim

Araştırma Hastanesi,

Neonatoloji Kliniği,

İzmir - Türkiye

✉ yanginezgi@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0836-7379

R. Çolak 0000-0002-8732-7932

M. Yıldız 0000-0002-8503-5637

S. A. Özdemir 0000-0003-0474-7120

F. Kulalı 0000-0003-0310-1184

Ş. Çalkavur 0000-0002-3820-2690

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk

Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim

Araştırma Hastanesi,

Neonatoloji Kliniği,

İzmir, Türkiye

M. Kıvılcım 0000-0002-1473-182X

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk

Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim

Araştırma Hastanesi,

Gelişimsel Pediatri Kliniği,

İzmir, Türkiye

© Telif hakkı Forbes Tıp Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Forbes Journal of Medicine. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)



## GİRİŞ

Respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre doğan bebeklerde sık görülen surfaktan eksikliği ve akciğer immatüritesine bağlı gelişen solunum yetmezliği tablosudur. Mekanik ventilasyon desteği ve ekzojen surfaktan tedavisi RDS gelişen bebeklerde ana tedavi yöntemidir. Mekanik ventilasyon gereksinimini azaltmak ve prematüre apnesi gelişimini önlemek için 1.250 g altındaki prematüre bebeklerde kafein tedavisinin bronkopulmoner displazi (BPD) ve tedavi gerektiren patent duktus arteriozus (PDA) sıklığını azalttığı, 18. ayda nörogelişimsel olarak engelsiz sağ kalımı arttırdığı belirlenmiştir. Beş yaşına gelindiğinde ise, kafein tedavisi ile serebral palsi insidansı arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı ilişki ortadan kalkmasına rağmen, motor fonksiyonlarda iyileşme devam etmekte gelişimsel koordinasyon bozukluğu insidansı azalmıştır. On bir yaşa gelindiğinde ise kafein tedavisi, daha az motor bozukluk ile ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle küçük prematüre bebeklerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır.<sup>1,2</sup>

Solunum sıkıntısı bulunan, mekanik veya nazal ventilatör gereksinimi olan daha büyük preterm bebekler için literatürde bir netlik olmamakla beraber, RDS'si bulunan geç preterm bebeklerin prematüre apnesi açısından risk altında olduklarını ve solunum kontrolünün daha iyi olmasının beklendiği 35-36 GH'da doğan bebeklerde bile, RDS ile kafein gerektiren prematüre apnesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>3</sup>

Çalışmanın amacı; >1.250 g ve solunum sıkıntısı bulunan orta derece preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, neonatal ve uzun dönem sonuçlara etkilerinin belirlenmesidir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma randomize kontrollü prospektif olup, çalışmaya 32-34 6/7 hafta ve doğum ağırlığı 1.250-2.000 g arasında olan ve postnatal yaşı ilk 60 dk.'da oksijen desteği Silverman Anderson skoruna göre >3 olan olguların alınması ve bu şartları sağlayan olguların ancak ilk iki saat içinde

ünitemize kabul edilmeleri ve solunum sıkıntısı nedeniyle entübe veya en az 48 saat nazal ventilasyon gereksinimi olması halinde çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Major konjenital anomalisi olan bebeklerin çalışmaya dahil edilmemesi ayrıca doğum salonunda kardiyopulmoner açıdan stabil olmayan, erken başlangıçlı sepsis düşünülen, solunum desteği gereksinimi <48 saat süren ve aile tarafından onam alınamayan bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmış olan tüm bebeklerin RDS tanısı radyolojik ve klinik bulgulara göre konuldu.

## Yöntem

Solunum desteği gereksinimi olan ve doğum salonunda T-parça canlandırıcı ile stabilize edilen bebekler 112 aracılığı ile yenidoğan yoğun bakım ünitemize nakledildi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerin ilk olarak stabilizasyonu sağlandı, RDS'si bulunan, çalışmaya dahil edilen bebekler kapalı zarf usulü randomize edilmiştir. Bir gruba solunum desteğinin yanı sıra doğumdan itibaren kafein sitrat 20 mg/kg yükleme, 5 mg/kg idame verildi (SLE 5000 ventilatör ile mekanik (SIPPV ya da SIMV mod) ya da nazal ventilasyon (NIPPV ya da NCPAP mod), nazal ventilasyonda arayüz: kısa binazal prong, nasal neonatal ventilation catheter in silicone, vygon) (KAFESİT 20 mg/mL infüzyonluk ve oral çözelti, 3 ml), diğer gruba ise yalnızca solunum desteği verildi. Apne devam ederse, günlük idame doz, kilogram başına maksimum 10 mg kafein sitrata yükseltildi. İdame dozlar, vücut ağırlığındaki değişiklikler için haftalık olarak ayarlanmış ve bebek tam enteral beslenmeyi tolere ettiğinde ağızdan verildi. İlaç, yalnızca klinik etkisine göre izlendi, kandaki kafein seviyesinin ölçülmedi. Taşikardi, takipne, jitteriness, tremor, açıklanamayan nöbet ya da kusma kafeine bağlı yan etki olarak değerlendirildi, yan etkiler kaydedildi, yan etki gelişmesi halinde doz atlanarak azaltıldı. Nazal ya da mekanik ventilasyon desteğinden başarılı şekilde ayrılıp 5 gün boyunca tekrar solunum desteği gereksinimi olmaması halinde kafein kesildi.

## Verilerin Toplanması:

Bebeklerin gebelik haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı

ğı, antenatal steroid öyküsü, doğum şekli, annede gestasyonel diyabet ya da preeklampsi gibi maternal hastalıkların varlığı, doğum odasında resüsitasyon durumu, başlangıç solunum desteği, surfaktan gereksinimi kaydedildi. Taburculuk öncesi dönemde, oksijen tedavi süresi - maksimum oksijen gereksinimi, apne sıklığı, invaziv ya da non-invaziv solunum desteği süresi, ilk 72 saat entübasyon gereksinimi (Çalışmaya alınan bebeklerin klinik izleminde bozulma olması ya da kan gazında sebat eden respiratuar asidoz (arteryel kan gazında  $pH < 7,25$ ,  $pCO_2 > 60$  mmHg), taktil uyarana yanıt vermeyen apne olması yada apnelerin sıklaşması,  $SO_2$  %88 değerini sağlamak için  $FiO_2$ 'nin %60 ve üzerine çıkması halinde olgular entübe edilmiştir), tedavi gerektiren patent duktus arteriozus (PDA), evre 2 ve üzeri nekrotizan enterokolit (NEK), grade 3 ve üzeri intraventriküler kanama (İVK), lazer gerektiren prematüre retinopatisi (ROP) ve bronkopulmoner displazi (BPD) durumları, postnatal ilk 4 hafta boyunca haftalık ortalama diürez miktarları, hospitalizasyon süreleri ve taburculuk tartıları karşılaştırıldı. Taburculuk sonrası takipler Riskli Bebek ve Preterm İzlem poliklinik'imizden yapılmış ve düzeltilmiş 3. aydan itibaren gelişimsel pediatri uzmanı tarafından takibe alındı. Düzeltilmiş 18. ayda, ailelere hastane sistemine kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak nörogelişimsel açıdan değerlendirme için gelişimsel pediatri bölümünce randevu verildi. Uzun

dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçları 18-24. ayda Bayley-II ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler, tek bir gelişimsel pediatri uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Mental gelişim indeksi (MDI) ve psikomotor gelişim indeksi (PDI) puanları kaydedildi, nörogelişimsel gerilik varlığı; serebral palsi, bilateral işitme kaybı/körlük veya MDI ya da PDI puanınının 70'in altında olması olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan hastaların kısa ve uzun dönem prognozları olgu rapor formlarına kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS programı (Versiyon 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Altmış sekiz bebek çalışmaya alındı (kafein alan bebekler: 34, kontrol grubu: 34). Gruplar, gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, antenatal steroid öyküleri, başlangıç solunum destekleri ve surfaktan gereksinimleri açısından benzerdi. Kafein alan grupta, kontrol grubuna göre, ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi, mekanik ve nazal ventilasyon süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,00$ ,  $p=0,02$ ). Oksijen tedavi süreleri ve apne sıklıkları açısından, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı

**Tablo 1. Demografik özellikler.**

	Kafein alan bebekler (n:34)	Kontrol grubu (n:34)	p
Gebelik haftası*	32,47±0,70	32,38±0,65	0,59
Doğum ağırlık (g)*	1588,53±170,55	1521,32±193,77	0,13
Erkek/kız	19/ 15	18/ 16	1,00
Antenatal steroid (eksik/tam doz)	27	27	0,55
Çoğul gebelik	5	8	0,53
Preeklampsi	12	11	1,00
Gestasyonel DM	3	2	0,64
EMR	3	4	0,69
Doğum şekli (c/s)	24	28	0,39
Bebek Mg düzeyi (mg/dL)*	2,15±0,64	2,29±0,68	0,37
Doğum odası resüsitasyon	5	6	1,00
INSURE	11	9	0,79
Surfaktan	15	13	0,80
Başlangıç solunum destek			
NCPAP/NIPPV	29	30	
MV	5	4	1,00
O <sub>2</sub> indeksi*	0,036±0,014	0,031±0,014	0,12

\*ortalama±standart sapma

g: gram, DM: diyabetes mellitus, EMR: erken membran rüptürü, c/s:sezaryen, Mg:magnezyum, INSURE: entübasyon-surfaktan-ekstübasyon

**Tablo 2. Taburculuk öncesi ve uzun dönem sonuçlar.**

	Kafein alan bebekler (n:34)	Kontrol grubu (n:34)	p
O <sub>2</sub> süre (gün)*	7,88±6,66	6,24±4,87	0,24
MVsüre (gün)**	0,5 (0-3)	0 (0-0,25)	0,00
NCPAP/ NIPPV süre (gün)**	3 (2,75-5)	2 (2-4)	0,02
Maksimum FiO <sub>2</sub> ≥%40	15	13	0,80
Atelektazi	5	1	0,08
Entübasyon gereksinimi (ilk 72 saat)	15	6	0,03
Pnömotoraks	1	2	0,55
Apne	9	11	0,79
Klinik sepsis	20	14	0,22
Kültür (+) sepsis	2	1	0,55
Tedavi PDA	4	3	0,69
Cerrahi PDA	-	-	-
Ciddi İVK (evre3-4)	2	0	0,15
NEK (evre 3)	-	-	-
BPD (hafif-orta)	1	0	0,31
ROP			
Lazer (-) ROP	10	10	0,60
Lazer (+) ROP	1	0	0,15
Diürez 1, hafta* (cc/kg/sa)	3,31±0,66	3,53±0,61	0,02
Diürez 2, hafta* (cc/kg/sa)	3,51±0,66	3,91±0,72	0,83
Diürez 3, hafta* (cc/kg/sa)	3,63±0,72	3,66±0,59	0,13
Diürez 4, hafta* (cc/kg/sa)	3,61±0,63	3,86±0,50	
TPN süre (gün)*	11,79±5,30	14,24±6,76	0,10
Yatış süre (gün)*	26,68±9,83	30,18±8,34	0,11
Taburcu tartı (g)*	2092,35±229,19	2044,56±169,11	0,33
Mortalite	-	-	-
Nörokognitif gelişim	(15 hasta)	(18 hasta)	
MDI	96,47±10,71	93,78±12,19	0,51
PDI	98,07±11,70	98,28±14,55	0,96
NDI	1	1	0,89
MDI <70	1	1	0,89
PDI <70	1	0	0,26

\*Ortalama±standart sapma, \*\*Ortanca (IQR)

(p>0,05). Kafein kullanımı ile diürezin arttığı, kafein alan ve almayan grup arasında diürezdeki ortalama farkın, postnatal 2. haftada en belirgin olduğu görüldü (p=0,02). Tedavi gerektiren PDA, evre 2 ve üzeri NEK, evre 3 ve üzeri İVK, lazer gerektiren ROP ve BPD açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçlar açısından izlem sürecinde kafein alan grupta 15, kontrol grubunda 18 bebeğe 12-18 ayda Bayley-II gelişim testi uygulandı, mevcut hasta sayısı ile sonuçlar iki grupta da benzer bulundu (p>0,05).

## TARTIŞMA

Kafein sitrat, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, prematüre apnesi (AOP) için en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Etkinliği, daha iyi tolere edilebilir olması, daha uzun yarılanma ömrü gibi daha

geniş terapötik indeksi bulunması nedeniyle tüm metilksantinler arasında ilk tercih nedenidir.<sup>4</sup>

Bin iki yüz elli gramın altındaki prematüre bebeklerde kafeinin etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliği, geniş katımlı randomize çalışmalar ile kanıtlanmıştır.<sup>1</sup> Avrupa Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) Kılavuzu'nda da belirtildiği gibi, 2010 yılından bugüne, solunum sıkıntısı bulunan yenidoğanlarda kafein, tedavinin önemli bir parçası haline gelmiştir.<sup>5</sup> Avrupa RDS Kılavuzu, 2016 yılından beri, ventilatörden ayırmayı kolaylaştırmak, non-invaziv ventilatördeki bebekte apne riskini azaltmak amacıyla kanıt seviyesi düşük olmasına rağmen, güvenli ve olumlu etkileri olması nedeniyle 1250 g'ın altında doğan prematüre bebeklere doğumdan itibaren profilaktik olarak kafein sitrat başlanmasını önermektedir.<sup>6</sup>

Ancak, solunum sıkıntısı bulunan, invaziv ya da non-invaziv solunum desteği gereksinimi olan daha büyük preterm bebekler için literatürde bir netlik yoktur. Olivier ve ark.<sup>3</sup> 34-36 gebelik haftasında doğan 982 prematüre bebekte RDS (n:85, %8,7), AOP (n:281, %28,6) ve kafein gerektiren AOP (n:107, %10,9) arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, RDS'si bulunan bebeklerin AOP açısından risk altında olduklarını ve solunum kontrolünün daha iyi olmasının beklediği 35-36 GH'da doğan bebeklerde bile, RDS ve kafein gerektiren apnenin sık görüldüğünü saptamışlardır. Bu nedenle bu bebeklerde RDS gelişiminin sadece akciğer immatüritesi ile değil, solunum kontrol immatüritesi ile de ilişkili olduğunu ve bu bebeklerin RDS bulguları gerilese bile AOP açısından daha uzun süre monitörize edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Çalışmanın ikincil sonuçları olarak, RDS'li bebeklerde, kafein, oksijen tedavi süresini etkilemezken, ventilatör desteği ve hospitalizasyon süreleri, kafein alan bebeklerde daha kısa saptanmıştır.<sup>3</sup> Eichenwald ve ark.<sup>7</sup> 2011 yılında, çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri prospektif kohort çalışmada, 33-34 GH'da doğan 536 orta derece preterm bebekte, %49 AOP saptamışlar ve AOP'li bebeklerde (kafein kullanım oranları belirtilmemiş), hastaneden yatış süresinin uzadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak solunum sıkıntısı nedeniyle doğum odasında ek solunum desteğine gereksinim duymuş preterm bebeklere profilaktik olarak kafein sitrat başlanmıştır. Bebeklerin AOP sıklığı %29'dur. Kafein alan ve standart solunum desteği verilen grup arasında AOP, oksijen tedavi süresi, maksimum oksijen gereksinimi ve hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Prematüre apnesinin önlenmesi için profilaktik olarak kafein kullanımını değerlendiren çalışmaların kanıt düzeyi zayıftır, bu nedenle; 2010 yılı Cochrane sistematik derlemesi ile, AOP'nin önlenmesinde profilaktik kafein kullanımının desteklenmediği, gelecekte yapılacak çalışmalar ile bu durumun aydınlatılması gerektiği sonucuna varılmıştır.<sup>8</sup> Her ne kadar, Cochrane derlemesi ile desteklenmemiş olsa da, uygun güvenlik profili nedeniyle, yüksek riskli preterm bebeklerde, AOP'nin önlenmesi için kafeinin profilaktik kullanımı, makul bir yaklaşım olarak tüm dünyada kabul görmüştür.<sup>4-6</sup> Çalışma grubumuz orta dere-

ce preterm bebekler olup, profilaktik kafein kullanımı - AOP açısından gruplar arasında fark olması; prematüre apnesi açısından yüksek riskli grupta yer almamaları ya da hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Kafein tedavisi, mekanik ventilasyon (MV) gerektiren preterm bebeklerde, non-invaziv solunum desteğine geçişi kolaylaştırır.<sup>9</sup> Bu bebeklere ekstübasyon sürecinde kafein uygulanması, bir hafta içinde ekstübasyon başarısızlığında önemli bir azalma sağlar.<sup>10</sup> CAP çalışmasında, kafein alan bebeklerde endotrakeal entübasyon gereksinimi, plasebo alanlara göre daha kısa sürmüştür.<sup>1</sup> Vermont Oxford Network destekli Yenidoğan Yoğun Bakım Kalitesi İyileştirme İşbirliği'ne katılan merkezlerin bir raporunda, 30. GH'dan önce doğan prematüre bebeklerde rutin kafein kullanımındaki artışın, invaziv ventilasyon süresinde kısalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>11</sup> Ayrıca, kafein tedavisi, preterm bebeklerde non-invaziv solunum desteğinin süresini de kısaltır.<sup>9</sup> CAP çalışmasında, benzer şekilde, kafein alan bebeklerde pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi ve oksijen tedavisi süresi, plasebo alanlara göre daha kısa sürmüştür.<sup>1</sup> Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde, kafein alan grupta, standart solunum desteği verilen gruba göre, ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi, invaziv ve non-invaziv solunum desteği süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Bu durum, yüksek riskli preterm bebeklerin yanı sıra solunum sıkıntısı bulunan orta derece preterm bebeklerde de rutin kafein kullanımının, postnatal solunum desteğine gereksinimin azalmasını sağlayan önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Kafein, glomerüler filtrasyon hızını dolayısıyla renal kan akımını arttırarak diürezis artırır.<sup>12</sup> Ayrıca, oksijen ve enerji tüketimini arttırdığı, bu nedenle daha az kilo alımına neden olduğu bilinmektedir.<sup>12</sup> Çalışmada, kafein alan grupta, postnatal ilk 4 haftada diürezis, kontrol grubuna göre artmıştır, ancak bu durum, yalnızca postnatal 2. haftada istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmuştur. Taburculuk tartışması, kafein alan grupta daha düşüktür, bu durum, istatistiksel açıdan anlamlı bir farka yol açmamıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde, tartı kaybı fazla olan bebeklerin günde en az iki

kez, dengede olan bebeklerin bir kez tartılması, her bebeğin alması gereken total parenteral nutrisyon ve enteral beslenme miktarının bireysel olarak daha sık değerlendirilmesi ile kafein alan grupta, daha düşük taburculuk tartısının önüne geçilmiş olabilir.

Solunum desteği alan yüksek riskli preterm bebeklerde, BPD, bebeklik döneminin en sık görülen ciddi kronik akciğer hastalığıdır ve azalmış akciğer fonksiyonu ve astım benzeri semptomlar dahil olmak üzere uzun süreli solunum sorunlarına neden olabilir.<sup>13</sup> CAP çalışması öncülüğünde, kafein alan bebeklerde, BPD, tedavi gerektiren PDA, ciddi ROP insidanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Literatürdeki diğer çalışmalarda da, özellikle ilk 3 gün içerisinde, erken başlanan kafein tedavisinin BPD ve tedavi gerektiren PDA oranlarını azalttığına üzerinde durulmuştur.<sup>14,15</sup> Kafeinin bu etkileri, göğüs kaslarını güçlendirmesi, kafein alan bebeklerde daha kısa MV süresi - daha az oksijen kullanımının olması ve diüresi arttırması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>16</sup> Ancak, bu sonuçlar, yüksek riskli preterm bebekler ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Oysa çalışma grubumuz orta derece preterm bebekler olup kısa dönemde solunumsal morbiditelerinin bulunması dışında neonatal morbidite her iki grupta da düşüktür ve hiçbir bebekte mortalite görülmemiştir.

CAP çalışmasında, nörokognitif açıdan 18. ayda yapılan değerlendirmede, kafein alan grupta, serebral palsi ve bilişsel gecikme insidansının palsebo grubuna göre düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>1</sup> Bu nöroprotektif etkinin bir kısmı, kafeinin, MV süresinde yaklaşık bir hafta kısalma sağlaması ile beraber daha az solunumsal morbiditeye neden olmasına yöneltilmiştir.<sup>1</sup> Beş yaşına gelindiğinde ise, kafein tedavisi ile serebral palsi insidansı arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı ilişki ortadan kalkmakta ancak motor fonksiyonlarda iyileşme devam etmekte olup, gelişimsel koordinasyon bozukluğu insidansı azalmıştır.<sup>2,17</sup> Çalışma grubunda, nörokognitif gelişim, 12-18 ay arasında yapılan BAYLEY-II gelişim testi ile değerlendirilmiş olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi, her iki grupta

ciddi İVK oranlarının düşük olması ile de ilişkili olabilir.

## SONUÇ

Solunum sıkıntısı bulunan daha büyük preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, neonatal dönemde ilk 72 saatte entübasyon gereksinim oranlarını azaltması, invaziv ve non-invaziv ventilasyon sürelerini kısaltması gibi olumlu etkileri var olup, anlamlı yan etki gözlenmemiştir. Bu nedenle 1.250 g üzeri orta derece preterm bebeklerde de, solunum sıkıntısı bulguları varsa doğumu takiben profilaktik kafein başlanması düşünülebilir. Bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (21.02.2019/280).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya katılan her bebek için ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (21.02.2019/280).

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest between the authors.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** Informed consent forms were obtained from their families for each infant participating in the study.

## KAYNAKLAR

1. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357:1893-1902. [PMID: 17989382. doi.org/10.1056/NEJMoa073679]
2. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307:275-82. [PMID: 22253394] doi.org/10.1001/jama.2011.2024
3. François Olivier, Sophie Nadeau, Georges Caouette and Bruno Piedboeuf. Association between Apnea of Prematurity and Respiratory Distress Syndrome in Late Preterm Infants: An Observational Study. *Front Pediatr.* 2016;4:105. doi.org/10.3389/fped.2016.00105
4. Dobson NR, Hunt CE. Pharmacology review: caffeine

- use in neonates: indications, pharmacokinetics, clinical effects, outcomes. *Neoreviews*. 2013;14:e540e50. doi.org/10.1542/neo.14-11-e540
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al; European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010;97:402-17. doi.org/10.1159/000297773
  6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al; European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome-2016 Update. *Neonatology*. 2017;111:107-25. doi.org/10.1159/000448985
  7. Eichenwald EC, Zupancic JA, Mao WY, Richardson DK, McCormick MC, Escobar GJ. Variation in diagnosis of apnea in moderately preterm infants predicts length of stay. *Pediatrics*. 2011;127:e53-8. doi.org/10.1542/peds.2010-0495
  8. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(12):CD000432. doi.org/10.1002/14651858.CD000432.pub2
  9. Nicole R. Dobson, Ravi Mangal Patel. The Role of Caffeine in Non-Invasive Respiratory Support. *Clin Perinatol*. 2016;43(4):773-82. doi.org/10.1016/j.clp.2016.07.011
  10. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(12):CD000139. doi.org/10.1002/14651858.CD000139.pub2
  11. Mola SJ, Annibale DJ, Wagner CL, Hulsey TC, Taylor SN. NICU bedside caregivers sustain process improvement and decrease incidence of bronchopulmonary dysplasia in infants <30 weeks gestation. *Respir Care*. 2015;60(3):309-20. doi.org/10.4187/respcare.03235
  12. Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. Clinical pharmacology of caffeine in the newborn. *Neoreviews*. 2007;8:e214e21. doi.org/10.1542/neo.8-5-e214
  13. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J. Med*. 2007; 357(19):1946-55. doi.org/10.1056/NEJMra067279
  14. Dobson NR, Patel RM, Smith PB et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014;164:992e8. doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.025
  15. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2013;33:134e40. doi.org/10.1038/jp.2012.52
  16. Bikash Shrestha, Gaurav Jawa. Caffeine citrate e Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatrics and Neonatology*. 2017;xx,1-7. doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.003
  17. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr*. 2014;165:356-9.e2 [PMID:24840756] doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.016